

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **64-026532**

(43)Date of publication of application : **27.01.1989**

(51)Int.Cl.

C07C 59/42
C07C 59/46
C07C 59/58
C07C 69/732
C07C103/173
C07C103/58
C07D521/00
// A61K 31/16
A61K 31/19
A61K 31/215
A61K 31/33
A61K 31/33
A61K 31/33

(21)Application number : **62-181901**

(71)Applicant : **SUMITOMO PHARMACEUT CO LTD**

(22)Date of filing : **20.07.1987**

(72)Inventor : **NAKAMURA TOSHIO
KAWAKAMI HAJIME
ONO KEIICHI**

(54) NOVEL UNSATURATED FATTY ACID DERIVATIVE

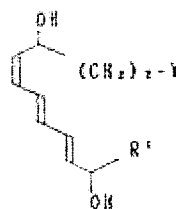
(57)Abstract:

NEW MATERIAL:An unsaturated fatty acid derivative expressed by formula I [Y is free or esterified carboxyl or formula II (Ra and Rb are H, lower alkyl, lower cycloalkyl, aralkyl, phenyl, halogen-substituted phenyl, etc.); R1 is alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, hydroxy-substituted alkyl, aminoalkyl substituted by Rc and Rd (Rc and Rd are H or lower alkyl), heterocyclic group, etc.].

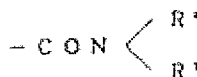
EXAMPLE: (5Z,7E,9E)-4,11-Dihydroxy-octadeca-5,7,9-trienoic acid.

USE: Useful as an antiallergic, anti-inflammatory, carcinostatic, antirheumatic agents, etc., having excellent leukotriene B4 antagonistic action.

PREPARATION: A compound expressed by formula III is reduced and, as necessary, the ester group is amidated, etc., to afford the aimed compound expressed by formula I.



I



II

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭64-26532

⑥ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

④ 公開 昭和64年(1989)1月27日

C 07 C 59/42
59/46
59/58
69/732
103/173
103/58
C 07 D 521/00

8318-4H
8318-4H

Z-6917-4H
8519-4H
C-7419-4H

7822-4C ※審査請求 未請求 発明の数 1 (全12頁)

⑬ 発明の名称 新規不飽和脂肪酸誘導体

⑭ 特 願 昭62-181901

⑮ 出 願 昭62(1987)7月20日

⑯ 発 明 者 中 村 敏 夫 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内

⑯ 発 明 者 川 上 肇 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内

⑯ 発 明 者 小 野 圭 一 兵庫県宝塚市高司4丁目2番1号 住友製薬株式会社内

⑰ 出 願 人 住友製薬株式会社 大阪府大阪市東区道修町2丁目40番地

最終頁に続く

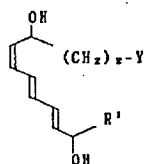
明 細 書

1. 発明の名称

新規不飽和脂肪酸誘導体

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



〔式中、Yは遊離もしくはエステル化されたカルボキシル基、又は一般式： $\text{CON} \begin{matrix} \text{R}^a \\ \text{R}^b \end{matrix}$ (R^a および R^b は同一でも異なってもよく、各々水素原子、低級アルキル基、低級シクロアルキル基、アラルキル基、フェニル基、ハロゲン置換フェニル基、低級アルキル置換フェニル基を表すか、もしくは R^a および R^b は互いに結合して隣接する窒素原子と共に5〜7員環のヘテロ環を表す)で示される基を表し、R¹ はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、

シクロアルケニル基、ヒドロキシ置換アルキル基、

R^c、R^d により置換されたアミノアルキル基

(R^c、R^d は同一でも異なってもよく、各々水素原子あるいは低級アルキル基を表す)、複素環基またはフェニル基を表すか、またはハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、R^e、R^f により置換されたアミノ基 (R^e、R^f は前記定義通りである)、トリフルオロメチル基および低級アルコキシ基からなる群から選ばれた1〜3個の置換基によって置換されたフェニル基または一般式A-B (Aはアルキレン鎖を、Bはシクロアルキル基、シクロアルケニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、シクロアルコキシ基、シクロアルケニルオキシ基、複素環基、フェニル基またはフェノキシ基を表すか、またはハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、R^g および R^h (R^g および R^h は前記定義通りである) により置換されたアミノ基、トリフルオロメチル基、低級アルキルチオ基および低級アルコキシ基からなる群から選ばれた1〜3個の置換基によって置

換されたフェニル基もしくはフェノキシ基を表す)
で示される基を表す。]

で表される不飽和脂肪酸誘導体またはその塩。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は新規な不飽和脂肪酸誘導体に関するものである。更に詳しくは、優れたロイコトリエンB₄拮抗作用あるいは免疫調節作用を有し、抗アレルギー剤、抗炎症剤、制癌剤、抗リウマチ剤などとして極めて有用な新規不飽和脂肪酸誘導体に関する。

従来の技術

従来から、“アレルギー”は抗原抗体反応の結果、生体に病的過程をもたらすものとしてよく知られ、各種のアレルギー反応、例えばアナフィラキシー型、細胞溶解型、アルサス型、遅延型反応などがあり、これによって各種の症状（アレルギー性鼻炎、リウマチ熱、血精病、膠原病など）が惹起される。

このアレルギー疾患に対して、従来から各種薬

剤が開発されてきている。この種の治療薬は一方で高い抗炎症作用を有する必要がある。また、炎症反応にはアラキドン酸が大きく関与しており、従って抗炎症剤としてはこのアラキドン酸の生成阻害作用を有するものが有効であるとされている。この種の薬剤としては、例えばグルココルチコイドなどが良く知られている。

このような状況の下で1979年ビー・サムエルソン (B. Samuelsson) らによって、アレルギーや炎症にかかわる化合物として、アラキドン酸のリボキシゲナーゼの産物の中からロイコトリエン類 (LTA₄、LTB₄、LTC₄、LTD₄、等) が発見された。なかでも、ロイコトリエンB₄は非常に強力な白血球遊走作用、血管透過性亢進作用、好中球の活性化作用やその他免疫担当細胞の活性化作用などを持っており、さらにリウマチ患者や痛風患者の滑液中や、喘息患者の痰中に存在していることが知られている。これらのことから、ロイコトリエンB₄はアレルギー反応や、炎症反応の一次化学伝達物質であることが示唆される。

3

発明が解決しようとする問題点

このロイコトリエンB₄の作用に拮抗するような化合物が見出されれば、今までとはまったく異なり、一次化学伝達物質の作用をおさえるという方法で炎症あるいはアレルギーを治療することができると考えられる。

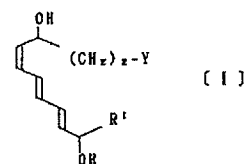
本発明の目的は、まさにこの点にあり、即ち抗アレルギー剤、抗炎症剤、痛風治療剤等として有効な新規化合物を提供することにある。

問題点を解決するための手段

本発明者等は新しい型の抗アレルギー剤、抗炎症剤および痛風治療剤を目的として、種々の不飽和脂肪酸誘導体の研究を行い、優れたロイコトリエンB₄拮抗作用（たとえば、白血球遊走阻害作用など）を有し、抗アレルギー剤、抗炎症剤、制癌剤、抗リウマチ剤等として極めて有用な本発明の化合物を見出した。

4

すなわち、本発明によれば、一般式〔I〕



〔式中、Yは遊離もしくはエステル化されたカルボキシル基、又は一般式： $\begin{array}{c} \text{R}^a \\ | \\ -\text{CON} \\ | \\ \text{R}^b \end{array}$

(R^a および R^b は同一でも異なってもよく、各々水素原子、低級アルキル基、低級シクロアルキル基、アラルキル基、フェニル基、ハロゲン置換フェニル基、低級アルキル置換フェニル基を表すか、もしくは R^a および R^b は互いに結合して隣接する窒素原子と共に5～7員環のヘテロ環を表す)で示される基を表し、R¹ はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヒドロキシ置換アルキル基、R^c、R^d により置換されたアミノアルキル基

(R^c、R^d は同一でも異なってもよく、各々水素原子あるいは低級アルキル基を表す)、複

5

6

素環基またはフェニル基を表すか、またはハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、 R^c 、 R^d により置換されたアミノ基（ R^c 、 R^d は前記定義通りである）、トリフルオロメチル基および低級アルコキシル基からなる群から選ばれた1～8個の置換基によって置換されたフェニル基または一般式A-B（Aはアルキレン鎖を、Bはシクロアルキル基、シクロアルケニル基、アルコキシル基、アルキルチオ基、シクロアルコキシル基、シクロアルケニルオキシ基、複素環基、フェニル基またはフェノキシ基を表すか、またはハロゲン原子、ヒドロキシル基、低級アルキル基、 R^c および R^d （ R^c および R^d は前記定義通りである）により置換されたアミノ基、トリフルオロメチル基、低級アルキルチオ基および低級アルコキシル基からなる群から選ばれた1～3個の置換基によって置換されたフェニル基もしくはフェノキシ基を表す）で示される基を表す。）

で表される不飽和脂肪酸誘導体が提供される。

前記一般式〔1〕において、ハロゲン原子とは

7

メチルヘプチル、2-メチルヘプチル、1-エチルヘプチル、2-エチルヘプチル、 n -オクチル、1-メチルオクチル、2-メチルオクチル、1-エチルオクチル、2-エチルオクチル、2, 6-ジメチルヘプチル、1, 6-ジメチルヘプチル、 n -ノニル、1-メチルノニル、2-メチルノニル、 n -デシル、1-メチルデシル、2-メチルデシル、2-エチルデシル等があげられる。

アルケニルあるいはアルキニル基としては炭素原子数2～12の直鎖もしくは分枝のアルケニル基あるいはアルキニル基があげられ、さらに具体的にはビニル、プロペニル、2-ブテニル、2-ペンテニル、2-ヘキセニル、5-ヘプテニル、6-メチル-5-ヘプテニル、2, 6-ジメチル-5-ヘプテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、2, 6-ジメチル-5-オクテニル、1, 1, 6-トリメチル-5-ヘプテニル、4, 8-ジメチル-7-ノネニル、2, 6-ジメチル-1, 5-ヘプタジエニル、2-プロピニル、1-メチレンベンチル、2-ブチニル、2-ペンチニル、3-

フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する。低級アルキル基あるいは低級アルコキシル基あるいは低級アルキルチオ基としては、炭素原子数4以下の直鎖もしくは分枝のアルキル基、アルコキシル基あるいはアルキルチオ基があげられ、さらに具体的にはメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、メチルチオ、エチルチオ、 n -プロピルチオ等があげられる。

アルキル基およびアルコキシル基並びにアルキルチオ基におけるアルキル基としては、炭素原子数12以下の直鎖もしくは分枝のアルキル基があげられ、さらに具体的にはメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 n -ペンチル、イソペンチル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1, 1-ジメチルペンチル、1-エチルペンチル、2-エチルペンチル、 n -ヘキシル、1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、ヘプチル、1-

8

1-ペンチニル、1-メチル-3-ペンチニル、4-ペンチニル、4-ヘキシニル、5-ヘプチニル、6-ヘプチニル、2-メチル-5-ヘプチニル等が挙げられる。

シクロアルキル又はシクロアルコキシルにおけるシクロアルキル基およびシクロアルケニルまたはシクロアルケニルオキシ基におけるシクロアルケニル基としては、無置換もしくは低級アルキル、低級アルケニル基などで置換された炭素原子数10以下の環状アルキルまたは環状アルケニルがあげられ、さらに具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、2-イソプロピリデンメチル-3, 3-ジメチルシクロプロピル、2-プロピル-シクロプロピル、3-エチルシクロブチル、3-エチルシクロペンチル、4-メチルシクロヘキシル、3-エチルシクロヘキシル、4-メチルシクロヘプチル、2-イソプロピル-5-メチル-シクロヘキシル、ノルボルニル、アダマンチル、ヘキサヒドロ-2-インダニル、3-シクロペンテニル、

3-シクロヘキセニル、3-シクロヘプテニル、テトラヒドロ-2-インダニル等の単環性、二環性、三環性基があげられる。

アラルキル基としては炭素原子数12以下のアラルキル基があげられ、さらに具体的にはベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、2-ナフチルメチル、2-(2'-ナフチル)エチル等があげられる。

置換ヒドロキシアルキル基としては、ヒドロキシ基で置換された炭素原子数12以下の直鎖もしくは分枝のアルキル基があげられ、さらに具体的にはヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、5-ヒドロキシペンチル、6-ヒドロキシヘキシル、7-ヒドロキシヘプチル、8-ヒドロキシオクチル、10-ヒドロキシデシル、5-ヒドロキシヘキシル、4-ヒドロキシペンチル、5-ヒドロキシ、-1, 1-ジメチルペンチル、5-ヒドロキシ-2-メチルペンチル、5-ヒドロキシ-1-メチルペンチル、6-ヒドロキシ-2-メチル

11

2-メチルヘキサメチレン、1-エチルエチレン、2-エチルエチレン、2-エチルプロピレン等が挙げられる。

5~7員環のヘテロ環は、少なくとも1つの窒素原子を含み、更に窒素原子、酸素原子を含んでもよく、例えばピペリジン、モルホリン、ピロリジン、ホモピペリジン、ピペラジン、N-低級(炭素原子数1~4)アルキルピペラジン等の単環があげられる。

エステル化されたカルボキシル基としては、例えば、低級(炭素原子数1~4)アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル(例えば、フェノキシカルボニル、ナフトキシカルボニル)、アラルキルオキシカルボニル(例えば、ベンジロキシカルボニル、フェネチロキシカルボニル)、(低級(炭素原子数1~4)アルコキシ)メトキシカルボニル、(炭素原子数2~5のアルカノイルオキシ)メトキシカルボニル(例えば、アセトキシメトキシカルボニル)、(炭素原子数3~7のシクロアルキルオキシ)カルボニル、アリー

ヘキシル等が挙げられる。

複素環基とは、窒素原子、硫黄原子、酸素原子のうち少なくとも1つを含む炭素原子数3~10の単環もしくは二環性基を表し、例えば、骨格としては、ピペリジン、モルホリン、ピロリジン、ピペラジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、フラン、チオフェン、イミダゾール、ピリジン、オキサゾール、イソオキサゾール、ピロール、ピラゾール、ピリミジン、インドール、ベンゾフラン、プリン、ベンゾチオフェン、キノリン、ピロリドン、ジヒドロチオフェン、ジヒドロベンゾフラン、1, 4-ベンゾジオキササン等があげられる。

アルキレン鎖としては、炭素原子数7以下の直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖があげられ、さらに具体的にはメチレン、エチレン、プロピレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレン、1, 1-ジメチルエチレン、2-メチルテトラメチレン、1-メチルペンタメチレン、

12

ルカルボニルメトキシカルボニルおよび〔低級(炭素原子数1~4)アルコキシ〕カルボニルなどがあげられる。

低級シクロアルキル基としては、無置換もしくは低級アルキル基で置換された炭素原子数3~7の環状アルキル基があげられ、さらに具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、3-エチルシクロペンチル、4-メチルシクロヘキシル等があげられる。

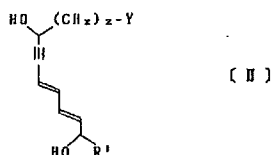
前記一般式〔I〕においてYがカルボキシル基である化合物は、必要に応じて塩、特に薬理上許容される塩の形にすることができる。薬理上許容される塩の形としては、例えば、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属との塩、アンモニウム塩、メチルアンモニウム、ジエチルアンモニウム、トリエチルアンモニウム、ピペリジニウム、テトラエチルアンモニウム、ジシクロヘキシルアンモニウム、トリスヒドロキシメチルアンモニウム

ム等のアンモニウム塩等が挙げられる。

本発明の化合物の投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤等による経口投与または場合により静脈内、皮下、筋肉内等の注射による非経口投与、あるいはエアゾールによる吸入方法等があげられる。

また、その使用量は、症状、年齢、体重等により異なるが、通常、成人に対して経口投与の場合、1日あたり1mg～1000mgの範囲で適宜調節して用いることができる。

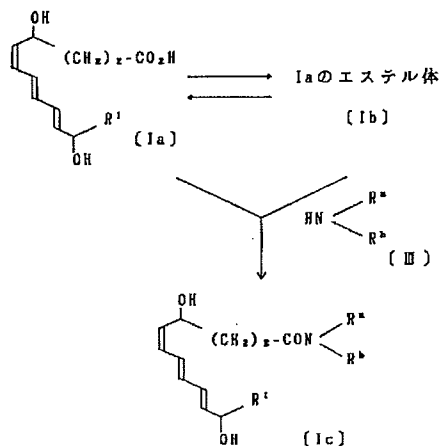
本発明による一般式(Ⅰ)示される不飽和脂肪誘導体は、以下に示す合成法により得ることができる。すなわち一般式(Ⅱ)



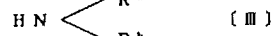
〔式中、R' および Y は前記定義通りである〕
で表される化合物を還元し、必要に応じてエステ

15

はエステル基のアミド化反応およびエステル交換反応をまとめると、次式の様になる。



すなわち、まずエステル基のアミド化反応は、エステル体(Ⅰb)と一般式(Ⅲ)



〔式中、R^a および R^b は前記定義通りである〕
で表されるアミン誘導体とを適当な溶媒(例えばN,N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エ

17

ル基をアミド化するか、もしくは遊離酸への転化反応に付するか、またはエステル基を遊離酸に転化して得られるカルボン酸化合物をエステル化あるいはアミド化するか、エステル交換反応により、一般式(Ⅰ)で表される化合物を製造することができる。

<化合物(Ⅱ)から(Ⅰ)への還元反応>

本反応は、通常の部分還元反応を適用することにより実施することができる。例えばアセチレン系化合物(Ⅱ)は、アルコール系溶媒(例えば、エタノール、メタノール等)中で、-20℃から60℃までの範囲の温度下で、金属触媒(Pd-BaCO₃, Pd-CaCO₃-PbO₂(またはPb(OAc)₄), リンドラー触媒, Ni, Ti(CO)₂(Cp)₂)存在下、水素添加を行うことにより部分還元を行い反応するエチレン系化合物を製造することができる。

<エステル基の他のエステル基、カルボキシル基、あるいはアミド基への転化>

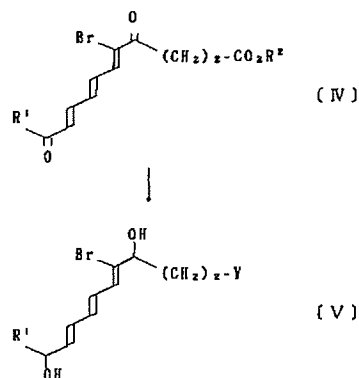
エステル基の加水分解反応、得られたカルボキシル基のエステル化反応、カルボキシル基あるい

16

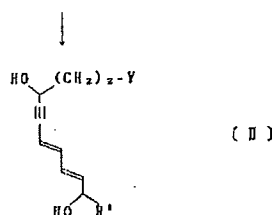
タノール、テトラヒドロフラン、水等)中で、-20℃から+70℃の範囲内の温度下で反応させることにより有利に進行する。

また、カルボキシル体(Ⅰa)のアミド化反応およびエステル化反応、あるいはエステル体(Ⅰb)の加水分解反応およびエステル交換反応は、常法に従って有利に実施できる。

本発明において重要な中間体である化合物(Ⅱ)は化合物(Ⅳ)より以下の経路で合成することができる。



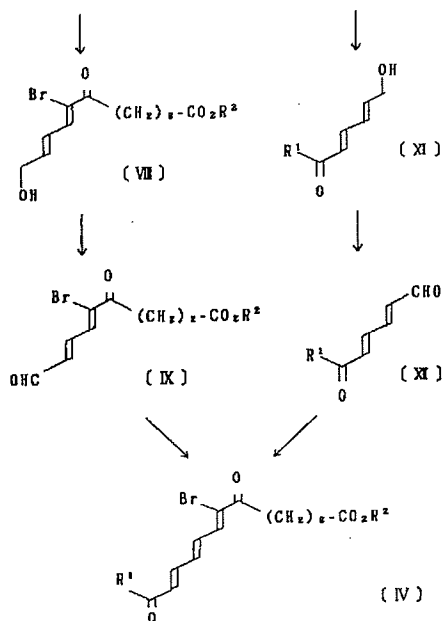
18



〔式中R¹, R² およびYは前記定義通りである〕

カルボニル化合物〔IV〕は、アルコール系溶媒（例えばエタノール、メタノール等）中、エーテル系溶媒（例えばエーテル、テトラヒドロフラン等）中或いは芳香族系溶媒（例えばトルエン等）中で、-78℃から室温までの範囲の温度下で、金属水素化物（例えば水素化硼素ナトリウム、水素化トリメトキシ硼素ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化トリイソブチル硼素リチウム、水素化トリメトキシアルミニウムナトリウム、水素化トリsec-ブチル硼素リチウム等）により還元することで対応するアルコール化合物を製造することができる。つづいて、必要に応じてエステル基をアミド化するか、もしくは遊離酸

19



〔式中、R¹ およびR² は前記定義通りであり、Q¹ はアセタール（例えば、テトラヒドロピラニル等）を表す〕

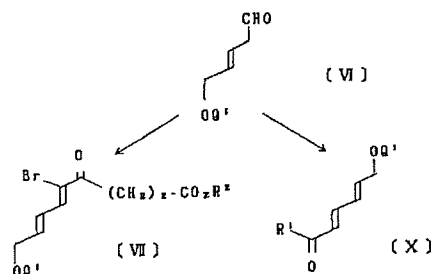
即ち、一般式〔VI〕で表される化合物を、不活

21

への転化反応に付すか、またはエステル基を遊離酸に転化して得られるカルボン酸化合物をエステル化あるいはアミド化するか、エステル交換反応により、化合物〔V〕に導くことができる。

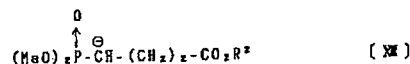
次に、アルコール化合物〔V〕は、不活性溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトン、エタノール、メタノール等）中において塩基（例えば、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド、DBN、DBU等）と0℃から用いる溶媒の沸点までの温度で反応させることにより、対応する化合物〔II〕とすることができる。

なお、化合物〔IV〕は以下に示す経路により、アルデヒド〔VI〕から合成することができる。



20

性溶媒（例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、エーテル、ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、n-ヘキサン、ジメチルスルホキシド等）中にてN-ブロモコハク酸イミド共存下-30℃から50℃までの範囲の温度下にて、一般式〔XII〕



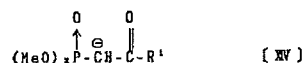
〔式中R²は前記定義通りである〕

で表される化合物と反応させることによりエステル〔VII〕が得られる。

さらに、このエステル〔VII〕は常法（例えばジェイ・エフ・ダブリュー・マッコーミー（J.F.W. MacCombie）編の「有機化学における保護基」（Protective Group in Organic Chemistry）1973, 95-143）に従い脱保護しアルコール〔VIII〕とする。アルコール〔VIII〕を不活性溶媒（例えば、塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン等）中にて0℃から50℃までの範囲の温度下にて活性二酸マンガンによって酸化し、アルデヒド〔IX〕とする。次にアルデ

22

ヒド〔IX〕を不活性溶媒（例えば、N、N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、エーテル、ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、n-ヘキサン、ジメチルスルホキシド等）中-30℃から50℃までの温度下にて一般式〔XV〕



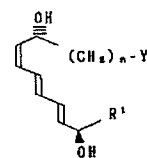
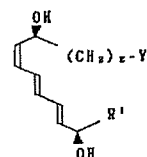
〔式中R¹は前記定義通りである〕

で示される化合物と反応させることにより化合物〔IV〕を合成することができる。

また、化合物〔VI〕は、化合物〔IX〕から化合物〔IV〕を合成した際用いたのと同様な方法により、化合物〔x〕とすることができる。さらに化合物〔x〕は、化合物〔VI〕から化合物〔VII〕を合成した際に用いたのと同様な方法により、化合物〔XI〕とすることができる。次に化合物〔XI〕は、化合物〔VII〕から化合物〔IX〕を合成した際に用いたのと同様な方法により、化合物〔XI〕とすることができる。次に化合物〔XI〕は、化合物〔VI〕から化合物〔VII〕を合成する際に用いたの

と同様な方法により、化合物〔IV〕とすることができる。

本発明によれば、以下に示す2つの立体異性体（それぞれ、そのエナンチオマーを含む）が得られる。



一般に、この2つの立体異性体は、混合物として得られるが、通常の方法（例えば、高速液体クロマトグラフィー等）により容易に分離することができる。

さらに、本発明の不飽和脂肪酸誘導体〔I〕は、常法に従ってその光学活性体に分けることができる。

2 3

本発明によって、例えば次に掲げる化合物が容易に製造される。

- （5Z、7E、9E）-4、11-ジヒドロキシ-
-オクタデカ-5、7、9-トリエン酸
- （5Z、7E、9E、14Z）-4、11-ジヒドロキシ-
-ノナデカ-5、7、9、14-テトラエン酸メチルエステル
- （5Z、7E、9E）-4、11-ジヒドロキシ-
-ノナデカ-5、7、9-トリエン-13-イン酸-N、N-ジメチルアミド
- （5Z、7E、9E）-4、11-ジヒドロキシ-
-11-シクロヘキシル-ウンデカ-5、7、9-トリエン酸メチルエステル
- （5Z、7E、9E）-4、11-ジヒドロキシ-
-11-シクロペンチル-ウンデカ-5、7、9-トリエン酸-N、N-ジメチルアミド
- （5Z、7E、9E）-4、11-ジヒドロキシ-
-11-シクロヘキシル-ウンデカ-5、7、9-トリエン酸-N、N-ジメチルアミド

2 4

- 12-フェニル-ドデカ-5、7、9-トリエン酸ピロリジノアミド
- （5Z、7E、9E）-4、11-ジヒドロキシ-
-11-（4-フルオロフェニル）-ウンデカ-5、7、9-トリエン酸ピロリジノアミド
- （5Z、7E、9E）-4、11-ジヒドロキシ-
-12-シクロヘキシル-ドデカ-5、7、9-トリエン酸-N、N-ジメチルアミド
- （5Z、7E、9E）-4、11-ジヒドロキシ-
-12-フェノキシドデカ-5、7、9-トリエン酸ピロリジノアミド
- （5Z、7E、9E）-4、11-ジヒドロキシ-
-ノナデカ-5、7、9-トリエン酸-N、N-ジメチルアミド
- （5Z、7E、9E）-4、11-ジヒドロキシ-
-ノナデカ-5、7、9-トリエン酸ピロリジノアミド
- （5Z、7E、9E）-4、11-ジヒドロキシ-
-13-メチル-ヘプタデカ-5、7、9-トリエン酸-N、N-ジエチルアミド

- (5 Z, 7 E, 9 E) - 4, 11-ジヒドロキシ
-13-メチル-ヘプタデカ-5, 7, 9-トリ
エン-15-イン酸ピロリジノアミド
- (5 Z, 7 E, 9 E) - 4, 11-ジヒドロキシ
-13- (4-メトキシフェニル) - トリデカ-
5, 7, 9-トリエン酸-N, N-ジメチルア
ミド
- (5 Z, 7 E, 9 E) - 4, 11-ジヒドロキシ
-13- (4-クロロフェニル) - トリデカ-5,
7, 9-トリエン酸ピロリジノアミド
- (5 Z, 7 E, 9 E) - 4, 11-ジヒドロキシ
-13- (3, 4-ジメトキシフェニル) - トリ
デカ-5, 7, 9-トリエン酸-N, N-ジメ
チルアミド
- (5 Z, 7 E, 9 E) - 4, 11-ジヒドロキシ
-13-エトキシトリデカ-5, 7, 9-トリ
エン酸ピロリジノアミド
- (5 Z, 7 E, 9 E) - 4, 11-ジヒドロキシ
-エイコサ-5, 7, 9-トリエン酸アミド
- (5 Z, 7 E, 9 E) - 4, 11-ジヒドロキシ

27

精製して (5 Z, 4 E) - 6-オキソ-テトラデ
カ-2, 4-ジエナールを 2.72g 得た。

¹H-NMR δ (ppm) : 0.88 (3H, brt, J=7Hz), 2.63 (2
H, t, J=7Hz), 6.47 (1H, dd, J=15, 8Hz), 6.56 (1H, d,
J=15Hz), 7.18 (1H, dd, J=15, 11Hz), 7.33 (1H, dd, J
=15, 11Hz), 9.72 (1H, d, J=8Hz)

参考例 2

(5 Z, 7 E, 9 E) - 5-ブロモ-4, 11-ジ
オキソ-ノナデカ-5, 7, 9-トリエン酸メチ
ル

窒素雰囲気下、60% NaH 400mg を乾燥ジメトキ
シエタン 40ml に加えた懸濁液に、室温で 4-エト
キシカルボニル-2-オキソ-ブチルホスホン酸
ジメチル 2.78mg を加え 20 分間攪拌したのち、0℃
で N-ブロモコヒン酸イミド 1.78g を加え 1 時間
攪拌した。(2 E, 4 E) - 6-オキソ-テトラ
デカ-2, 4-ジエナール 2.22g のジメトキシエ
タン溶液を加え、室温で 1 時間攪拌した。水を加
え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾
燥した。溶媒留去後、シリカゲルカラムクロマト

-オクタデカ-5, 7, 9-トリエン酸-N,
N-ジメチルアミド

参考例 1

(2 E, 4 E) - 6-オキソ-テトラデカ-2,
4-ジエナールの製造

窒素雰囲気下 60% NaH 1.00g を乾燥 THF 50ml に
加えた懸濁液に、室温で 2-オキソデシルホスホ
ン酸ジメチル 6.60g を加える。次に (2 E) - 4
-テトラヒドロピラノキシ-2-ブチナール 3.8
7g を室温に加え、3 時間攪拌した。水を加え、酢
酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。
溶媒を留去後、窒素雰囲気下にて、メタノール 1
00ml に溶かし、p-トルエンスルホン酸-水和物
150mg を加え、室温で 3 時間攪拌した。メタノー
ルを留去した後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加
え、酢酸エチルで 2 回抽出し、乾燥した。溶媒を
留去した後、クロロホルム 100ml に溶かし、活性
二酸化マンガ 15g を加え、室温で 10 時間攪拌し
た。セライトを用いて二酸化マンガンを濾別し、
溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィーで

28

グラフィー精製して (5 Z, 7 E, 9 E) - 5-
ブロモ-4, 11-ジオキソ-ノナデカ-5, 7,
9-トリエン酸メチルを 200mg 得た。融点 66~67
℃

参考例 3

(5 Z, 7 E, 9 E) - 5-ブロモ-4, 11-ジ
ヒドロキシ-ノナデカ-5, 7, 9-トリエン酸
-N, N-ジメチルアミド

窒素雰囲気下、(5 Z, 7 E, 9 E) - 5-ブ
ロモ-4, 11-ジオキソ-ノナデカ-5, 7, 9
-トリエン酸メチル 200mg をメタノール 10ml に溶
かし、0℃で水素化ホウ素ナトリウム 50mg を加え、
室温で 1 時間攪拌した。さらに 60% ジメチルアミ
ン水溶液 2ml を加え、24 時間攪拌した。希塩酸を
加え中和後、酢酸エチルで抽出し、飽和重曹水で
2 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒
留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精
製し (5 Z, 7 E, 9 E) - 5-ブロモ-4, 11
-ジヒドロキシ-ノナデカ-5, 7, 9-トリエ
ン酸-N, N-ジメチルアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm) : 0.88(3H, br t, J=7Hz), 2.50(2H, t, J=7Hz), 2.97(3H, s), 3.02(3H, s), 4.17(2H, m), 4.36(1H, m), 5.80(1H, dd, J=15, 6Hz), 6.2~6.6(4H, m)

参考例 4

(7E, 9E)-4, 11-ジヒドロキシノナデカ-7, 9-ジエン-5-イン酸-N, N-ジメチルアミド

窒素雰囲気下、(5Z, 7E, 9E)-5-ブロモ-4, 11-ジヒドロキシノナデカ-5, 7, 9-トリエン酸-N, N-ジメチルアミド 250mg および DBU 0.65g をトルエン 10ml に溶かし、10時間加熱還流した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄した後、乾燥した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製して(7E, 9E)-4, 11-ジヒドロキシノナデカ-7, 9-ジエン-5-イン酸-N, N-ジメチルアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm) : 0.88(3H, t, J=7Hz), 2.51(2H, m), 2.97(3H, s), 3.05(3H, s), 4.35(1H, br), 4.6

3 1

J=7Hz), 4.66(1H, m), 5.47(1H, dd, J=11, 9Hz), 5.74(1H, dd, J=15, 7Hz), 6.06(1H, t, J=11Hz), 6.1~6.3(2H, m), 6.51(1H, dd, J=15, 11Hz)

実施例 2

実施例 1 と同様にして以下の化合物を得た。

○ (5Z, 7E, 9E)-4, 11-ジヒドロキシ-13-メチル-ヘプタデカ-5, 7, 9-トリエン酸-N, N-ジメチルアミド

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) : 0.92(3H, d, J=7Hz), 0.91(3H, t, J=7Hz), 2.98(3H, s), 3.03(3H, s), 4.2(1H, br), 4.3(1H, br), 5.7~6.8(2H, m)

○ (5Z, 7E, 9E)-4, 11-ジヒドロキシ-11-シクロペンチル-ウンデカ-5, 7, 9-トリエン酸-N, N-ジメチルアミド

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) : 1.5~2.0(8H, m), 2.97(3H, s), 3.02(3H, s), 4.2(1H, br), 4.3(1H, br), 5.5~6.8(6H, m)

○ (5Z, 7E, 9E)-4, 11-ジヒドロキシ-ヘニコサ-5, 7, 9-トリエン酸-N, N-ジメチルアミド

8(1H, br), 5.63(1H, d, J=15Hz), 5.79(1H, dd, J=15, 7Hz), 6.25(1H, dd, J=15, 11Hz), 6.56(1H, dd, J=15, 11Hz)

実施例 1

(5Z, 7E, 9E)-4, 11-ジヒドロキシノナデカ-5, 7, 9-トリエン酸-N, N-ジメチルアミド

(7E, 9E)-4, 11-ジヒドロキシノナデカ-7, 9-ジエン-5-イン酸-N, N-ジメチルアミド 250mg の塩化メチレン溶液にリンドラ-触媒 50mg とキノリン 30mg を加え、窒素雰囲気下で 2 時間攪拌した。触媒を濾別後塩化メチレンを留去し、高速液体クロマトグラフィー (SUMIPAX O A-4200, 8mm ϕ \times 25cm, ヘキサン: ジクロロエタン: エタノール=25: 5: 1) で精製することで(5Z, 7E, 9E)-4, 11-ジヒドロキシノナデカ-5, 7, 9-トリエン酸-N, N-ジメチルアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm) : 0.88(3H, t, J=7Hz), 2.48(2H, t, J=6Hz), 2.97(3H, s), 3.01(3H, s), 4.16(1H, q,

3 2

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) : 0.88(3H, t, J=7Hz), 1.3(18H, m), 2.97(3H, s), 3.02(3H, s), 4.2(2H, br), 5.6~6.8(6H, m)

○ (5Z, 7E, 9E)-4, 11-ジヒドロキシ-13-(p-フルオロフェニル)-ウンデカ-5, 7, 9-トリエン酸-N, N-ジメチルアミド

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) : 2.96(8H, s), 3.01(3H, s), 4.2(1H, br), 4.3(1H, br), 5.5~7.2(10H, m)

○ (5Z, 7E, 9E)-4, 11-ジヒドロキシ-11-シクロヘキシル-ウンデカ-5, 7, 9-トリエン酸-N, N-ジメチルアミド

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) : 1.2~2.0(10H, m), 4.2(1H, br), 4.3(1H, br), 2.97(3H, s), 3.01(3H, s), 5.5~6.8(6H, m)

○ (5Z, 7E, 9E)-4, 11-ジヒドロキシ-13, 17-ジメチル-オクタデカ-5, 7, 9, 16-テトラエン酸-N, N-ジメチルアミド

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) : 0.93(3H, d, J=7Hz),

1.60(3H,s), 1.68(3H,s), 2.98(3H,s), 3.03
(3H,s), 4.2(1H,br), 4.3(1H,br), 5.08(1H,
brt), 5.5~6.7(6H,m)

○ (5 Z, 7 E, 9 E) - 4, 11-ジヒドロキシ
-12-メチルデカ-5, 7, 9-トリエン
酸-N, N-ジメチルアミド

¹H NMR(CDC1₃) δ (ppm) : 1.13(6H,d,J=7Hz),
2.98(3H,s), 3.03(3H,s), 4.2(1H,br), 4.3
(1H,br), 5.5~6.8(6H,m)

○ (5 Z, 7 E, 9 E) - 4, 11-ジヒドロキシ
-12-メチルデカ-5, 7, 9-トリエン
酸ピロリジノアミド

¹H NMR(CDC1₃) δ (ppm) : 1.13(6H,d,J=7Hz),
3.42(4H,m), 4.2(1H,br), 4.3(1H,br), 5.5~
6.8(6H,m)

特許出願人 住友製薬株式会社

3 5

第1頁の続き

⑨Int.Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号
// A 61 K 31/16	AED	
31/19	ABB	
31/215	ABF	
31/33	ABE	
	ABG	
	ADU	

手続補正書（自発）

昭和62年9月14日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

昭和62年特許願第181901号

2. 発明の名称

新規不飽和脂肪酸誘導体

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪市東区道修町2丁目40番地

名称 住友製薬株式会社

代表者 黒田 善弘

4. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄

(1)

方式
審査



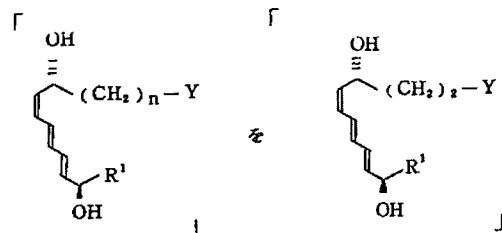
よび」を「〔式中、R¹および〕とする。

(9) 同書第20頁第7行目の「メタル等」を「メタノール等」とする。

(10) 同書第22頁第14行目の「Organic」を「Organic」とする。

(11) 同書第22頁第18行目の「二酸マンガ」を「二酸化マンガ」とする。

(12) 同書第24頁第7行目の



とする。

(13) 同書第26頁第17行目の「ノアミド」を「ノアミド」とする。

(14) 同書第29頁第14行目の「2.78号」を「2.78号」とする。

(8)

5. 補正の内容

(1) 明細書第5頁第18行目の「脂肪剤誘導体」を「脂肪酸誘導体」とする。

(2) 同書第7頁第6行目の「1～8個」を「1～8個」とする。

(3) 同書第10頁第5行目の「シクロアルコキシル」を「シクロアルコキシシル基」とする。

(4) 同書第11頁第14行目の「5-ヒドロキシベンチル」を「5-ヒドロキシベンチル」とする。

(5) 同書第18頁第19行目の「キシメトキシカルボニル」を「キシメトキシカルボニル」とする。

(6) 同書第15頁第5～第6行目の「あるいは……があげられる」を「エアゾールによる吸入方法、あるいは軟膏、クリーム等による経皮投与等があげられる」とする。

(7) 同書第15頁第11行目の「〔i〕示される」を「〔i〕で示される」とする。

(8) 同書第15頁第15行目の「〔式中、R¹お

(2)

(15) 同書第8頁第11行目の「5.7～6.8 (2H.m)」を「5.7～6.8 (6H.m)」とする。

(16) 同書第84頁第8行目の「2.96 (8H.s)」を「2.96 (8H.s)」とする。

(17) 同書第85頁第5行目の「ドデカ」を「トリデカ」とする。

(18) 同書第85頁第11行目の「ドデカ」を「トリデカ」とする。

以上

(4完)

特開昭64-26532(12)

手続補正書 (自発)

昭和63年 / 月25日

5. 補正の内容

(1) 明細書第34頁第5行目の「13-(p-フルオロフェニル)」を「11-(p-フルオロフェニル)」とする。

以上

特許庁長官殿

1. 事件の表示

昭和62年特許願第181901号

2. 発明の名称

新規不飽和脂肪酸誘導体

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

大阪市東区道修町2丁目40番地

住友製薬株式会社

代表者 黒田 善弘



4. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄

(1)



(2)